

Hubungan Profil Lipid (Kadar Trigliserida, HDL, LDL, Total Kolesterol) dengan Jenis Infeksi Bakteri pada Pasien Sepsis

Yopie Wiguna, Philia Setiawan, Prananda Surya Airlangga

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo Surabaya

Abstrak

Gangguan profil lipid berhubungan dengan peningkatan kejadian gagal organ dan kematian pada pasien sepsis. Gangguan profil lipid mungkin berbeda antarjenis infeksi bakteri (gram positif vs gram negatif), perbedaan ini mungkin jadi disebabkan oleh perbedaan klirens endotoksin yang berbeda dan mekanisme imunologis host yang berkaitan dengan metabolisme lipid. Tujuan, menganalisis perbedaan profil kadar lipid (HDL, LDL, Trigliserida, total kolesterol) dengan jenis infeksi bakteri pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif RSUD Dr. Soetomo yang dilaksanakan pada bulan April-Juli 2020. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional pada pasien dewasa yang memenuhi kriteria sepsis-3. Jenis infeksi bakteri diklasifikasikan menjadi infeksi bakteri gram negatif, infeksi bakteri gram positif, infeksi campuran, dan tidak tumbuh kuman. Penelitian ini menganalisis perbedaan profil kadar lipid antarjenis infeksi bakteri menggunakan analisis normalitas data dan analisis varian data. Hasil dari 38 pasien sepsis dewasa pada penelitian ini didapatkan 13 pasien infeksi bakteri gram negatif, 13 pasien infeksi gram positif, 5 pasien infeksi campuran gram positif dan negatif, dan tidak didapatkan pertumbuhan kuman pada 7 pasien. Kadar HDL lebih rendah pada infeksi bakteri gram negatif dan infeksi bakteri campuran gram positif-gram negatif ($p<0,05$). Kadar trigliserida lebih tinggi pada infeksi bakteri gram negatif dan infeksi bakteri campuran gram positif - gram negatif ($p<0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar LDL dan total kolesterol antarjenis infeksi bakteri. Simpulan, kadar HDL plasma lebih rendah dan kadar trigliserida lebih tinggi pada pasien sepsis infeksi bakteri gram negatif dan bakteri campuran gram positif-gram negatif dibanding dengan pasien sepsis infeksi bakteri gram positif dan tidak didapatkan pertumbuhan kuman.

Kata Kunci: Infeksi bakteri gram negatif, infeksi bakteri gram positif, profil lipid, sepsis

Relationship of Lipid Profile (Levels of Triglyceride, HDL, LDL, Total Cholesterol) with Types of Bacterial Infection in Sepsis Patients

Abstract

Impaired lipid profiles are associated with an increased incidence of organ failure and mortality in septic patients. Disorders of the lipid profile may differ between bacterial infection types (gram-positive vs gram-negative). Differences could be due to dissimilarities in different endotoxin clearance and host immunological mechanisms related to lipid metabolism. The study analyzed differences in lipid profiles (HDL, LDL, triglycerides, total cholesterol) with the bacterial infection type in septic patients in the intensive care room of Dr. Soetomo Hospital in April-July 2020. This study was an observational analytic study of 38 adult patients who met the criteria for sepsis-3. Bacterial infection types were classified into gram-negative bacterial infections, gram-positive bacterial infections, mixed infections and culture negative. This study analyzed differences in lipid profiles between bacterial infection types, and used data normality analysis and data variant analysis. Results showed that 13 patients had gram-negative bacterial infection, 13 patients were with gram-positive infection, five patients were with mixed gram-positive gram-negative infections, and seven patients had no germ growth. Plasma HDL levels were lower in gram-negative bacterial infections and mixed gram-positive gram-negative bacterial infections ($p<0.05$). Plasma triglyceride levels were higher in gram-negative bacterial infections and mixed gram-positive gram-negative bacterial infections ($p<0.05$). There was no significant difference in LDL levels and total plasma cholesterol between bacterial infections types. In conclusion, plasma HDL levels are significantly lower, and triglyceride levels were significantly higher in septic patients with gram-negative and mixed gram-positive bacterial infections than in sepsis patients with gram-positive bacterial infections and culture negative.

Key words: Gram-negative bacterial infection, gram-positive bacterial infection, lipid profiles, sepsis

Korespondensi: Yopie Wiguna, dr., Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo Surabaya, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.6-8, Airlangga, Kec. Gubeng, Kota SBY, Jawa Timur 60286 Tlp (031) 5501078, Email yopiewiguna87@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan oleh disregulasi respons tubuh inang terhadap infeksi. Meskipun sudah banyak kemajuan dalam bidang antibiotik dan perawatan intensif, sepsis merupakan komplikasi infeksi berat yang menjadi penyebab mortalitas utama di banyak negara. Angka mortalitas sepsis mencapai 30%, sedangkan pada kasus syok sepsis dapat mencapai 80%.¹ Data dari ruang resusitasi RSUD dr Soetomo Surabaya selama tahun 2016 menunjukkan jumlah pasien sepsis mencapai 100 pasien atau 11% pasien yang masuk ke ruang resusitasi dengan mortalitas mencapai 65%.²

Produk dari dinding sel bakteri gram negatif, yaitu lipopolisakarida (LPS) dapat mencetuskan reaksi imun berat, mengarah pada sepsis dan kegagalan organ.³ Pada bakteremia gram negatif, respons inflamasi dicetuskan oleh komponen LPS dan bertindak sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Setelah LPS berikatan dengan CD14, kaskade inflamasi dimulai.⁴ Penelitian Abe dkk.⁵ pada tahun 2010 menunjukkan bahwa sepsis akibat infeksi gram negatif menghasilkan kadar CRP plasma dan IL-6 yang lebih tinggi dibanding dengan infeksi gram positif dan secara signifikan lebih banyak pada pasien yang mengalami syok septik dengan angka mortalitas, gagal organ, dan skor APACHE II yang lebih tinggi. Pada infeksi bakteri gram positif, respons inflamasi dicetuskan oleh komponen dinding selnya mengandung *lipotechoic acid* dan *peptidoglycan* yang menimbulkan inflamasi, namun tidak sehebat LPS serta dapat pula dijumpai produksi eksotoksin yang bersifat sebagai superantigen.⁶

Pasien sepsis dapat mengalami gangguan profil lipid di antaranya kadar *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan apolipoprotein A-I (Apo A-I) yang rendah dan kadar trigliserida (TG) yang tinggi.^{7,8,9} Hal ini diduga karena dalam proses infeksi terjadi perubahan signifikan dalam metabolisme lipid akibat beberapa mekanisme

di antaranya penurunan hidrolisis trigliserida dan lipoprotein ditambah dengan sitokin proinflamasi yang merangsang produksi asam lemak bebas dan trigliserida pada liver.^{10,11}

Lipoprotein berperan penting dalam upaya mengikat dan menetralkan endotoksin bakteri (LPS), termasuk mengaktifkan enzim *paraoxonase* dan *platelet-activating factor acetylhydrolase* yang menghambat agregasi endotel dan stimulasi ekspresi *endothelial nitric oxide synthase*.¹² HDL (termasuk apolipoprotein A1 yang terkandung di dalamnya) berperan dalam klirens endotoksin (LPS) sehingga menurunkan efek toksik bakteri.^{13,14} Keadaan ini memberikan petunjuk lipoprotein penting dalam mengatur fungsi kekebalan bawaan selama infeksi bakteri.

Sampai saat ini belum banyak diketahui mengenai pola gangguan lipoprotein pada sepsis dan hubungannya dengan bakteri penyebab sepsis secara spesifik (faktor patogen). Penelitian oleh Pizzini dkk.¹⁴ pada tahun 2018 menunjukkan pada pasien bakteremia tidak terdapat perbedaan profil lipid yang bermakna antara bakteremia gram negatif dan gram positif, namun penelitian ini bersifat retrospektif dan hanya menggunakan parameter HDL dan LDL.¹⁵

Penulis melaksanakan penelitian untuk menganalisis dan membandingkan profil lipid; yang terdiri atas kadar trigliserida, HDL, LDL, dan total kolesterol; pada pasien sepsis berdasar atas jenis infeksi bakteri (gram positif atau gram negatif). Informasi yang didapatkan dari penelitian ini dapat melengkapi petunjuk mengenai pengaruh faktor patogen terhadap metabolisme lipid pada sepsis.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional analitik menggunakan desain prospektif di ruang perawatan intensif RSUD dr Soetomo yang dilaksanakan pada bulan April–Juli 2020 yang telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Rumah Sakit (Nomor 1686/KEPK/XII/2019). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa (berusia di atas 18 tahun), memenuhi

kriteria sepsis berdasar atas *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock 2016* (Sepsis-3) yang dirawat di unit perawatan intensif RSUD dr Soetomo Surabaya. Metode penelitian dijelaskan kepada wali pasien lalu bila bersedia menandatangani persetujuan (*informed consent*), maka pasien akan dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang memiliki riwayat dislipidemia atau pernah mendapat pengobatan dislipidemia golongan statin atau nonstatin, atau apabila periode 1 jam sesudah *time zero* sepsis telah terlampaui saat dilakukan pengambilan sampel darah dan kultur. Kriteria pengeluan adalah pasien yang tidak dapat dilakukan pengambilan spesimen darah, dahak, atau bahan biakan lain untuk pemeriksaan kultur. *Time zero* sepsis didefinisikan sebagai waktu dokumentasi yang sesuai dengan elemen sepsis, yaitu tanda infeksi dan kegagalan organ. Teknik pengumpulan sampel subjek penelitian menggunakan teknik *total sampling*. Semua subjek penelitian mendapatkan perlakuan yang sama dan tidak dilakukan alokasi kelompok. Besar sampel subjek penelitian dihitung menggunakan rumus sampel untuk uji Kohor/studi longitudinal didapatkan besar sampel penelitian minimal sejumlah 30 pasien.

Data awal seperti usia, jenis kelamin, berat

dan tinggi badan, tanda vital, tanda infeksi, pengukuran nilai qSOFA dan SOFA dicatat dalam lembar pengumpulan data. Kemudian, sesuai dengan manajemen pasien sepsis, tiap-tiap subjek diambil kultur darah, sputum, dan urine sebelum pemberian antibiotik dan pemeriksaan profil lipid dalam waktu satu jam setelah *time zero*. Hasil evaluasi klinis dan hasil kultur kuman (biasanya selesai dalam 5–7 hari) dicatat dalam lembar pengumpulan data dan selanjutnya dianalisis.

Distribusi data penelitian dilakukan uji normalitas data menggunakan Uji Shapiro-Wilk. Data dengan distribusi normal dianalisis menggunakan analisis varian, sedangkan data dengan distribusi tidak normal dianalisis menggunakan Uji Kruskal Wallis. Jika hasil analisis varian data menunjukkan perbedaan yang bermakna kadar profil lipid antarhasil kultur ($p < 0,05$) maka dilakukan uji ANOVA menggunakan uji LSD. Jika hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan perbedaan bermakna kadar profil lipid antarhasil kultur ($p < 0,05$) maka dilanjutkan Uji Mann-Whitney. Analisis statistik dikerjakan dengan perangkat lunak *statistical package for the social science* (SPSS) v19.

Hasil

Penelitian melibatkan 38 pasien sepsis dewasa yang terbagi hampir merata antara laki-laki dan perempuan (21 vs 17 orang) dengan dominasi pasien kelompok usia 45–74 tahun, dan mayoritas memiliki BMI normal. Sebaran populasi penelitian beserta karakteristiknya dirinci dalam Tabel 1.

Beberapa karakteristik klinis pada penelitian ini dicatat dan disajikan pada Tabel 3, di antaranya hasil kultur sesuai dengan pengelompokan jenis gram, usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, nilai laktat, skor SOFA, skor APACHE II, dan sumber infeksi yang mendasari sepsis. Penunjang laktat dan skoring SOFA serta APACHE II merupakan parameter standar yang rutin diukur pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUD Dr. Soetomo ditampilkan juga dalam Tabel 2.

Sumber infeksi tertinggi berasal dari paru

Tabel 1 Demografi subjek penelitian

Data Demografi	n=38
Jenis kelamin	
Laki-laki	21
Perempuan	17
Usia (tahun)	
18–44	13
45–74	23
>75	2
BMI	
<i>Underweight</i>	2
Normal	20
<i>Overweight</i>	14
Obesitas kelas 1	2

Tabel 2 Karakteristik Klinis Antarhasil Kultur

	Seluruh Subjek	Gram Negatif	Gram Positif	Gram Negatif-Positif	Tidak Tumbuh Kuman
Hasil pertumbuhan kuman	38	13	13	5	7 (18,4%)
BMI	24,2 (3,7)	23 (2,8)	25,6 (4,2)	24,2 (4,6)	23,7 (3,3)
Laktat jam 1 (mmol/L)	2,46 (1,56)	2,5 (1,0)	2,91 (2,1)	1,72 (0,59)	2,1 (1,6)
Laktat jam 6 (mmol/L)	2,09 (1,44)	2,11 (1,36)	2,53 (1,9)	1,78 (0,66)	1,44 (0,53)
APACHE II	20 (7,15)	23 (8,3)	22 (3,7)	21 (5,68)	12 (5,7)
SOFA score	6 (3,09)	6 (2,5)	8 (3,4)	6 (1,4)	4 (2,8)
Mortalitas 7 hari	9	2	7	0	1
Mortalitas 28 hari	20	5	9	4	2
Sumber infeksi					
Pneumonia	24	9	8	4	3
Infeksi abdomen	9	4	2	1	2
Soft tissue	4	0	3	0	1
Urologi	1	0	0	0	1

Keterangan: nilai dalam kurung pada data BMI, Laktat, APACHE II, SOFA menunjukkan simpangan baku. Sumber infeksi pada sepsis disimpulkan berdasar atas gambaran klinis pasien yang dicocokkan dengan konfirmasi hasil kultur

(pneumonia) dan didapatkan pada semua kelompok hasil kultur, diikuti dengan infeksi abdomen dan jaringan lunak. Secara terperinci dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil penelitian yang meliputi profil lipid (HDL, LDL, total kolesterol, triglisierida) dan hasil kultur ditampilkan pada Tabel 5. Dari 38 pasien sepsis yang dilakukan kultur, 13 subjek didapatkan pertumbuhan bakteri gram negatif, 13 subjek didapatkan pertumbuhan bakteri gram positif, 5 pasien didapati pertumbuhan bakteri campuran gram negatif dan gram positif, serta 7 subjek tidak didapatkan pertumbuhan kuman.

Hasil uji distribusi normalitas data menggunakan Uji Shapiro-Wilk menunjukkan

data kadar HDL, LDL, dan total kolesterol pada semua hasil kultur serta data triglisierida pada hasil kultur gram positif dan gram negatif-positif berdistribusi normal ($p > 0,05$). Data kadar triglisierida pada hasil kultur tidak tumbuh dan gram negatif tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Oleh karena itu, perbedaan kadar HDL, LDL, dan total kolesterol antarhasil kultur dianalisis menggunakan analisis varian, sedangkan perbedaan triglisierida dianalisis menggunakan Uji Kruskal Wallis.

Hasil analisis varian pada data HDL menunjukkan perbedaan bermakna kadar HDL antarhasil kultur ($p < 0,05$) sehingga perlu dilakukan uji lanjut ANOVA menggunakan uji LSD. Hasil uji LSD menunjukkan data kadar

Tabel 3 Hasil Pertumbuhan Organisme dari Kultur

Asal Lokasi Infeksi	Gram Negatif	Gram Positif	Gram Negatif-Positif
Pneumonia	9	8	4
Infeksi abdomen	4	2	1
Soft tissue	0	3	0

Keterangan: asal lokasi infeksi diperkirakan dari lokasi pengambilan sampel kultur yang positif dan kondisi klinis pasien

Tabel 4 Perbedaan Profil Lipid Antarhasil Kultur

Profil Lipid	Hasil Kultur	n	Rerata (Simp. Baku)	Nilai p
Kadar HDL (mg/dL)	Tidak tumbuh	7	36,86 (11,63)	0,001
	Gram negatif	13	19,31 (6,96)	
	Gram positif	13	32,54 (11,76)	
	Gram negatif, positif	5	21,6 (4,62)	
	Semua subjek	38	27,4 (11,8)	
Kadar LDL (mg/dL)	Tidak tumbuh	7	75,43 (12,63)	0,168
	Gram negatif	13	56,92 (28,09)	
	Gram positif	13	76,62 (25,89)	
	Gram negatif, positif	5	66,20 (8,41)	
	Semua subjek	38	68,3 (24,2)	
Kadar total kolesterol (mg/dL)	Tidak tumbuh	7	127,86 (15,21)	0,203
	Gram negatif	13	101,92 (38,26)	
	Gram positif	13	125,69 (35,09)	
	Gram negatif, positif	5	111,60 (9,76)	
	Semua subjek	38	116 (32,5)	
Kadar trigliserida (mg/dL)	Tidak tumbuh	7	91 (75–212)	0,005
	Gram negatif	13	146 (90–328)	
	Gram positif	13	101 (57–183)	
	Gram negatif, positif	5	199 (181–256)	
	Semua subjek	38	146 (71,1)	

Keterangan: signifikan bila nilai $p < 0,05$

HDL pada hasil kultur tidak tumbuh lebih tinggi nilainya dibanding dengan hasil kultur gram negatif dan campuran gram positif-gram negatif; data HDL hasil kultur gram positif lebih

tinggi nilainya dibanding dengan hasil kultur campuran gram positif-gram negatif. Hasil analisis varian pada data LDL menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar

Tabel 5 Perbedaan Profil Lipid antara Gram Negatif dan Positif

Profil Lipid	Hasil Kultur	n	Rerata (Simp. Baku)	Nilai p
Kadar HDL (mg/dL)	Gram negatif	13	19,31 (6,96)	0,002
	Gram positif	13	32,54 (11,76)	
Kadar LDL (mg/dL)	Gram negatif	13	56,92 (28,09)	0,075
	Gram positif	13	76,62 (25,89)	
Kadar total kolesterol (mg/dl)	Gram negatif	13	101,92 (38,26)	0,112
	Gram positif	13	125,69 (35,09)	
Kadar trigliserida (mg/dl)	Gram negatif	13	146 (90 – 328)	0,013
	Gram positif	13	101 (57 – 183)	

Keterangan: signifikan bila nilai $p < 0,05$

LDL antar hasil kultur ($p>0,05$), Hasil analisis varian pada data kolesterol total menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar kolesterol total antarhasil kultur ($p>0,05$;Tabel 4).

Hasil uji Kruskal Wallis pada data triglisierida menunjukkan perbedaan yang bermakna kadar triglisierida antarhasil kultur ($p<0,05$) sehingga perlu dilakukan uji lanjut untuk mengetahui mana yang berbeda menggunakan Uji Mann Whitney. Hasil Uji Mann Whitney menunjukkan kadar triglisierida pada hasil kultur tidak tumbuh lebih rendah secara bermakna dibanding dengan hasil kultur gram negatif-gram positif. Kadar triglisierida pada hasil kultur gram negatif lebih tinggi dibanding gram positif. Kadar triglisierida pada hasil kultur gram positif lebih rendah bermakna dibanding hasil kultur campuran gram positif-gram negatif.

Hasil uji t dua sampel bebas menunjukkan perbedaan bermakna kadar HDL antara hasil kultur gram negatif dan positif ($p<0,05$), serta tidak terdapat perbedaan bermakna kadar LDL dan kolesterol total antara hasil kultur gram negatif dan positif ($p>0,05$). Hasil Uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan bermakna kadar triglisierida antara hasil kultur gram negatif dan positif ($p<0,05$).

Pembahasan

Lipoprotein diketahui terlibat dan memainkan peranan dalam imunitas dan proses infeksi. Perubahan komposisi dan konsentrasi pada profil lipid dan lipoprotein diketahui terjadi pada pasien sakit kritis utamanya sepsis.^{8,16} Studi menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar HDL pada pasien sepsis berat. Penelitian yang dilakukan Jung-Yien dkk.¹⁷ menunjukkan bahwa kadar HDL yang rendah pada hari pertama sepsis berat berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan luaran klinis yang lebih buruk. Organisme penyebab sepsis yang diidentifikasi melalui kultur juga diketahui mencetuskan respons inflamasi yang lebih berat dibanding dengan bakteremia yang disebabkan oleh organisme gram positif.⁵

Secara rerata pada pasien sepsis yang menjadi subjek penelitian ini, didapatkan kadar HDL rerata yang rendah, yaitu 27,4 mg/dL dengan simpangan baku 11,8 mg/dL. Sementara, kadar triglisierida didapatkan cenderung tinggi dengan rerata 146,9 mg/dL dengan simpangan baku 71,1 mg/dL. Sementara itu, untuk kadar LDL didapatkan rerata 68,3 mg/dL dan kadar kolesterol total rerata 116,1 mg/dL yang masih tergolong rentang normal. Hasil yang didapatkan ini sesuai dengan beberapa penelitian lain bahwa pasien sepsis akan cenderung memiliki kadar HDL rendah dan triglisierida tinggi.^{8, 18, 19}

Pada penelitian ini kadar plasma HDL pada pasien sepsis dengan hasil kultur gram negatif lebih rendah dibanding dengan kadar plasma HDL pada pasien sepsis dengan hasil kultur gram positif (19,31 mg/dL dibanding dengan 32,54 mg/dL). Kadar plasma HDL pada pasien dengan hasil kultur gram positif lebih tinggi (32,54 mg/dL dibanding dengan 21,6 mg/dL) dibanding dengan kadar plasma HDL pada pasien sepsis dengan hasil kultur campuran gram positif-gram negatif. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p=0,001$).

Beberapa penelitian meneliti perubahan lipoprotein pada sepsis dalam kaitannya dengan jenis organisme penyebab sepsis. Penelitian oleh Guoying dkk.²⁵ mengikuti perubahan profil lipid pada pasien sejak dari tahap infeksi local, SIRS dan berlanjut menuju sepsis. Penelitian Guoying dkk.²⁵ menunjukkan bahwa kadar HDL dan Apo-B cenderung mengalami penurunan pada saat pasien mengalami sepsis dan penurunan ini lebih signifikan pada pasien sepsis gram negatif bila dibanding dengan sepsis gram positif.

Penelitian Black dkk.¹⁹ tahun 2020 pada 171 pasien sepsis menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol total, HDL dan LDL terjadi secara bermakna pada pasien sepsis yang didapatkan pertumbuhan kuman dibanding dengan pasien sepsis yang tidak didapatkan pertumbuhan kuman dan besarnya penurunan kadar HDL lebih besar pada populasi dengan hasil kultur gram negatif.

LPS adalah endotoksin yang menyusun

membran luar bakteri gram-negatif. Setelah dilepaskan dalam darah pada saat reproduksi sel, lisis, atau kematian bakteri, lipid A bagian terpenting dari LPS menginduksi respons inflamasi. Hal ini dimediasi oleh sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan terutama dari monosit/makrofag dan neutrofil, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6).²¹ Untuk mencegah respons inflamasi yang berlebihan, sistem imun inang telah mengembangkan beberapa mekanisme kontrol termasuk membentuk LPS *binding protein* (LBP). HDL, serta lipoprotein plasma lainnya (LDL, lipoprotein kaya TG) dapat mengikat dan menetralkan LPS bakteri gram-negatif serta asam lipoteikoat bakteri gram-positif (LTA).²² Vitalnya peran HDL dalam bersihan LPS terutama pada infeksi gram negatif mungkin dapat menjelaskan kadar HDL lebih rendah dalam plasma pada pasien sepsis yang disebabkan oleh infeksi gram negatif pada penelitian ini.

Hasil analisis varian pada data LDL menunjukkan kadar LDL pada pasien dengan pertumbuhan kultur gram negatif lebih rendah dibanding dengan pada pasien dengan hasil kultur lainnya, namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$). Penelitian Black dkk.¹⁹ menunjukkan bahwa kadar LDL inisial yang rendah pada pasien sepsis menunjukkan peluang pertumbuhan kultur yang lebih tinggi pada pasien sepsis karena setiap penurunan 1 mg/dL kadar plasma LDL meningkatkan kemungkinan tumbuhnya kultur sebesar 2,5%. Kadar plasma LDL juga secara bermakna lebih rendah pada bakteremia yang disebabkan oleh organisme gram negatif dibanding dengan organisme gram positif. Hasil ini serupa dengan penelitian kami, namun kemaknaan statistik yang tidak tercapai pada penelitian kami mungkin disebabkan oleh jumlah subjek penelitian yang lebih kecil dan pengambilan sampel darah yang dilakukan hanya pada jam pertama setelah *time zero*.

Penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna kadar trigliserida plasma yang lebih tinggi pada subjek hasil kultur gram negatif

dan campuran gram positif-gram negatif dibanding dengan subjek hasil kultur gram positif dan tidak didapatkan pertumbuhan kultur. Hasil yang didapatkan sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Black dkk.¹⁹ yang mendapatkan bahwa kadar trigliserida pada jam ke-48 secara bermakna lebih tinggi pada pasien sepsis gram negatif dibanding dengan sepsis gram positif. Hasil penelitian oleh Feng dkk.²² juga menunjukkan bahwa kadar trigliserida yang tinggi berkorelasi dengan skor SOFA dan mortalitas yang lebih buruk pada pasien sepsis.

Hipertrigliseridemia sering didapatkan pada subjek yang menderita infeksi dan inflamasi, contohnya pada pasien dengan AIDS, SLE, dan *cystic fibrosis*. Hal ini dikaitkan dengan kadar IL-6 dan TNF alfa yang tinggi pada pasien tersebut.²⁴ Hipertrigliseridaemia pada pasien yang mengalami inflamasi dihubungkan dengan peningkatan produksi lipoprotein dan klirens lipoprotein yang menurun. Peningkatan produksi partikel kaya TG merupakan efek sekunder re-esterifikasi dari asam lemak plasma yang berasal dari peningkatan lipolisis dan sintesis asam lemak pada liver. Peningkatan lipolisis menyebabkan *flux* asam lemak bebas ke dalam liver dan mempromosikan sekresi VLDL. Peningkatan lipolisis dimediasi oleh faktor hormonal dan non-hormonal.²⁵

Hasil plasma total kolesterol pada penelitian ini didapati lebih rendah pada pasien dengan hasil kultur gram negatif dibanding dengan hasil kultur lainnya, namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hal ini mungkin disebabkan oleh dalam plasma total kolesterol terdapat banyak komponen seperti HDL, LDL, VLDL, apolipoprotein lainnya yang tidak diteliti pada penelitian ini.

Pada penelitian ini didapatkan 5 pasien dengan hasil kultur pertumbuhan campuran gram positif-gram-positif. Jika diamati lebih lanjut dari kelima pasien tersebut, dua pasien didapatkan pertumbuhan *Acinetobacter baumani* (gram-negatif) pada lebih dari satu lokasi, yaitu darah kanan, darah kiri dan aspirat ETT, satu pasien didapatkan pertumbuhan kuman *E. coli* dan *Enterobacter sp.* pada lebih

dari satu lokasi. Hal ini menjelaskan bahwa pada kelompok hasil kultur campuran ini pola profil lipid mendekati kelompok kultur gram-negatif.

Simpulan

Kadar HDL plasma lebih rendah dan kadar trigliserida lebih tinggi pada pasien sepsis dengan infeksi bakteri gram negatif dan bakteri campuran gram negatif dan positif dibanding dengan pasien sepsis dengan infeksi bakteri gram positif dan tidak didapatkan pertumbuhan kuman. Tidak didapatkan perbedaan kadar LDL dan kolesterol total plasma pada pasien sepsis antarjenis infeksi bakteri.

Daftar Pustaka

1. Jawad IL, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health*. 2012;2(1):010404.
2. Data Internal RSUD dr. Soetomo. Data ruang resusitasi. Surabaya: RSUD dr. Soetomo; 2016.
3. Angus DC, Poll TV. Severe sepsis and septic shock. *New Eng J Med*. 2013;369:840–51.
4. Lee SH, Park MS, Park BH, Jung WJ, Lee IS, Kim SY, dkk. Prognostic implications of serum lipid metabolism over time during sepsis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:789298.
5. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, dkk. Gram negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than gram positif bacteremia. *Crit Care*. 2010;14(2):R27.
6. Wang JE, Dahle MK, McDonald M, Foster SJ, Aasen AO, Thiernemann C. Peptidoglycan and lipoteichoic acid in gram positive bacterial sepsis: receptors, signal transduction, biological effects, and synergism. *Shock*. 2003;20(5):402–14.
7. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017;38:289–94.
8. Zou G, He J, Ren B, Xu F, Xu G, Zhang W. The delta high-density lipoprotein cholesterol ratio; a novel parameter for gram negative sepsis. *Springerplus*. 2016;5(1):1044.
9. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, dkk. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanism and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45(7):1169–96.
10. Barcia MA, Harris HW. Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Oxford J*. 2005;41(Suppl 7):498–503.
11. Eichbaum EB, Harris HW, Kane JP, Rapp JH. Chylomicron can inhibit endotoxin activity in vitro. *J Surg Res*. 1991;51(5):413–6.
12. Thaveeratitham P, Plengpnich W, Naen Udom W, Patumraj S, Khovidhunkit W. Effects of human apolipoprotein A-I on endotoxin-induced leukocyte adhesion on endothelial cells in vivo and on the growth of *Escherichia coli* in vitro. *J Endotox Res*. 2007;13:58–64.
13. Walley KR, Francis GA, Opal SM, Stein EA, Russell JA, Boyd JH. The central role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1275–86.
14. Pizzini A, Kurz K, Orth-Hoeller D, Fille M, Rabensteiner J, Lunger F. The impact of bacteremia on lipoprotein concentrations and patient's outcome: a retrospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1279–86.
15. Colangiulo A, Angelini L, Gallerani M, Zuliani G, Gazzola K. Serum lipid profile and survival in patients with sepsis. *Nutrit Metabolism Cardiovasc Dis*. 2017;27(1):15.
16. Leeuwen HJV, Heezius ECJ, Dallinga GM, Strijp JAG, Verhoef J, Kessel KPM. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1359–66.
17. Jung-Yien C, Jih-Shuin J, Chong-Jen Y, Pan-

- CHyr Y. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1688–93.
18. Pizzini A, Kurz K, Orth-Hoeller D, Fille M, Rabensteiner J, Lunger F, dkk. The impact of bacteremia on lipoprotein concentrations and patient's outcome: a retrospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1279–86.
 19. Black LP, Puskarich MA, Henson M, Miller T, Reddy ST, Fernandez R, dkk. Quantitative and qualitative assessments of cholesterol association with bacterial infection type in sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med.* 2020;885066620931473.
 20. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in Infectious disease and sepsis. Dalam: Barrett JE, Flockerzi V, Frohman MA, Geppetti P, Hofmann FB Michel MC, dkk. penyunting. *Handbook of experimental pharmacology.* Switzerland: Springer; 2015. hlm. 485–500.
 21. Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, Tobias P, Feingold KR. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res.* 1999;40(2):245–52.
 22. Feng QP, Wei QW, Chaugai S. Cholesterol levels and risk for sepsis among patients admitted to the hospital with infection. *JAMA Network.* 2019;2(1):e187223.
 23. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation; an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005;24:16–31.
 24. Memon R, Grunfeld C, Moser A, Feingold K. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology.* 1993;132:2246–53.